

**Bakteriologische
und klinische Untersuchungen über
die Wirkung von Oxytetracyclin**

Sylvia Wallner

1964

AUS DER CHIRURGISCHEN ABTEILUNG DES STÄDTISCHEN
KRANKENHAUSES RECHTS DER ISAR, MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. G. Maurer

**Bakteriologische
und klinische Untersuchungen über
die Wirkung von Oxytetracyclin**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sylvia Wallner
aus Berlin

München 1964

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. G. MAURER
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. R. ZENKER
Dekan:	Prof. Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 1. 12. 1964



Die vorliegende Arbeit entstand aufgrund einer Anregung, die ich von Herrn Professor Dr. G. MAURER, Chefarzt der chirurgischen Abteilung und Direktor des Städtischen Krankenhauses rechts der Isar, München erhielt. Er gab mir die Möglichkeiten in seiner Klinik die Untersuchungen durchzuführen. Ich möchte daher nicht versäumen an dieser Stelle Herrn Professor Dr. Maurer meinen herzlichsten Dank auszusprechen. Ferner möchte ich Herrn Chefarzt, Priv.-Doz. Dr. LIEBERMEISTER, an dessen Institut die bakteriologischen und serologischen Untersuchungen durchgeführt wurden, für seine Unterstützung sehr herzlich danken.

Herrn Oberarzt Dr. F. LECHNER danke ich für die Überwachung der klinischen Untersuchungen und seine wertvollen Anregungen.

Herrn Oberarzt Dr. SCHMIEDEL sei für seine bereitwillige Hilfe besonderer Dank gesagt.

Ebenso erlaube ich mir, Herrn Prof. Dr. R. ZENKER, meinen ergebensten Dank für die Übernahme des Korreferates auszusprechen.

EINLEITUNG

I) Die Anwendung von Antibiotica in der Chirurgie.

Wie in allen Sparten der Medizin ist vor allem in der Chirurgie die richtige Auswahl eines Antibioticums häufig ein wesentlicher Faktor für den therapeutischen Erfolg. Sowohl bei der Indikationsstellung als auch bei der Leitung der präoperativen und postoperativen Phase wird der Chirurg entscheidend von der Möglichkeit beeinflußt, bestehende Infektionen oder auftretende Komplikationen mit wirksamen Antibiotica angehen zu können.

Die Hauptanwendungsgebiete von Antibiotica in der Chirurgie können, in Abweichung zu dem von HEIM und ZUSCHNEID (12) und dem von EUFINGER (9) aufgestellten Schema, in folgenden Punkten zusammengefaßt werden:

I) Absolute Indikationen

- 1) bestehende Allgemeininfektion + unbedingt notwendige Operation
- 2) Operationen in infiziertem Gebiet
- 3) sogenannte "chirurgische Infektionen" (z. B. Phlegmone, Erysipel, Osteomyelitis)
- 4) postoperativ auftretende Komplikationen
- 5) prophylaktische Anwendung (z. B. bei Operationen im Thoraxbereich, bei verschmutzten Wunden und komplizierten Frakturen.)

II) Relative Indikationen

- 1) lokale Applikation
- 2) sogenannter "Antibiotica-Schutz" (z. B. bei operativer Frakturbehandlung oder Eingriffen im Bereich des Urogenitaltrakts).

III) Kontraindikationen

prophylaktische Anwendung vor elektiven, chirurgischen Maßnahmen im Bereich nicht infizierter Operationsgebiete.

In all den Fällen, bei denen man gezwungen ist, noch vor dem Erhalt des bakteriologischen Testergebnisses eine Sofort - Antibiotica - Therapie einzuleiten, hat sich diese Therapie gegen jene Erreger zu richten, mit denen erfahrungsgemäß prozentuell am häufigsten zu rechnen ist. Dazu eignen sich vor allem die Breitband-Antibiotica, so die Tetracycline, Chloramphenicol und die Kombinationspräparate.

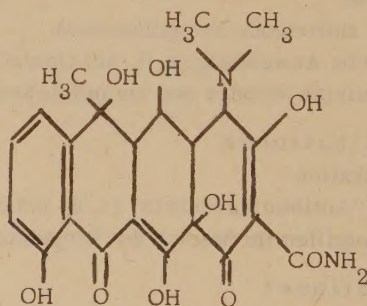
Vorliegende Arbeit beabsichtigt, das Breitband-Antibioticum Oxytetracyclin (OTC), das für die oft unumgänglich notwendige, intravenöse Applikationsart fertig gelöst in einer Spritzampulle zur Verfügung steht und aus eben diesen Gründen für die Anwendung in der Chirurgie besonders geeignet scheint, auf seine bakteriologische und klinische Wirksamkeit eingehend und kritisch zu prüfen.

Neutrale und alkalische Lösungen von Terramycin hydrolysieren nach wenigen Tagen. Durch die Verwendung von Carbonsäureamiden als Lösungsvermittler, vor allem mit Hilfe von N-hydroxy-äthyl-lactamid gelang es jedoch NEUMANN und VIEHMANN (24) OTC bei Zimmertemperatur bis zu 2 1/2 Jahren ohne Wirkungsverlust stabil in wässriger Lösung zu halten.

Das Präparat Terravenös⁺⁾ , eine wässrige Lösung von Oxytetracyclin als Magnesium-Oxy-äthyl-ammoniumsalz in N-hydroxyäthyl-lactamid ist in 5 ml Ampullen, die 250 mg OTC enthalten, abgefüllt.

Die spritzfertigen Ampullen von Terravenös, vor allem in der Steraject-Form, in einem Spritzgestell aus Kunststoff, bedeuten für die Klinik eine wesentliche Arbeitserleichterung.

Abb. 1: Strukturformel von Terramycin



(Dimethylamino- 1, 4, 6, 11, 12, 13, 14, 18-octahydro-1, 5, 7, 11, 12, 14-hexa-oxy-11-methyl-4, 6-dioxo-naphtacen-3-carbonamid)

⁺⁾ Hersteller: Pfizer GmbH, Karlsruhe

Oxytetracyclin (Terramycin^(R)) wurde 1949 von FINLAY (11) in den Forschungslaboratorien der Firma Pfizer, USA, aus Kulturen des *Streptomyces rimosus* isoliert. Es ist ein stabiles amphoterer Antibiotikum, welches mit Säuren oder Basen kristalline Salze bildet. Seine Wirksamkeit richtet sich gegen viele grampositive und gramnegative Keime (Aerobier und Anaerobier), Spirochaeten, Aktinomyceten, Rickettsien und große Virusarten. In seiner Wirkungsweise gleicht OTC weitgehend anderen Breitbandantibiotica, die mit dem OTC zu der Gruppe der Tetracycline zusammengefaßt sind: Tetracyclin, Chlortetracyclin, Demethylchlortetracyclin, Pyrrolidino-methyl-tetracyclin und Methacyclin (6-methylen-Oxytetracyclin).

OTC wirkt in den nach oraler Gabe beim Menschen erreichbaren Blut- und Gewebekonzentrationen, ebenso wie die anderen Tetracycline, lediglich bakteriostatisch (HEILMEYER (13)); eine bactericide Wirkung beim Menschen wurde wegen der ungenügenden Konzentrationen verneint. Bei entsprechend hoher Konzentration wirkt OTC jedoch auch bactericid, wie aus invitro-Versuchen von HOBBS et al. (43) hervorgeht. Je nach Menge des eingesetzten OTC (0, 25-5, 0-50 γ /ml) und Größe der Bakterieneinsaat trat der bactericide Effekt entweder sofort oder nach einer gewissen Latenzperiode ein. Die Untersuchungen wurden meist mit *Streptococcus haemolyticus*, *K. pneumoniae* und *E. typhosa* durchgeführt. RITZERFELD (27) sowie KNOTHE und MAHLER (16) fanden in vitro bei Staphylokokken Tetracyclin-Konzentrationen von 50 und 25 γ /ml deutlich bactericid und Konzentrationen von 10 γ /ml (bzw. 6 γ /ml) teilweise bactericid wirksam. Durch Entwicklung intravenös injizierbarer Tetracyclin- und OTC-Präparate in den letzten Jahren wurde die Möglichkeit geschaffen, auch beim Menschen höhere und bei manchen Bakteriengruppen bactericid wirkende Antibiotica-Konzentrationen zu erreichen. Damit gewinnt auch die Frage nach der minimalen Hemmkonzentration der verschiedenen Keime neues Interesse, worauf wir in Abschnitt II besonders eingehen werden.

Bei Prüfung der akuten Toxizität beträgt die LD_{50} von OTC-Hydrochlorid bei Mäusen Oral 6696 mg/kg und i. v. 178 mg/kg (PAN et al. (45)). Bei Terravenös liegt die LD_{50} bei intravenöser Gabe um 280 mg/kg Maus.

In seinen Ausführungen über den Wirkungsmechanismus der Tetracycline berichtet MOSONGI (22)

1) von einem bakteriostatischen, bakteriziden und bakteriophrenen Effekt. Bakteriophrene Wirkung bedeutet eine Hemmung und Verlangsamung der Vermehrung, die zur Entstehung sekundärer Bakterientypen führt; ohne das Bakterium selbst zu vernichten. Das Erscheinen dieser sekundären Bakterientypen ist als Folge der Mitose-hemmenden Wirkung der Tetracycline anzusehen.

2) Infolge großer Durchdringungsfähigkeit hemmen die Tetracycline innerhalb der Zelle die Phosphorylierung und damit durch Störung des Kohlehydratstoffwechsels und der Vitaminausnutzung die lebenswichtige Proteinsynthese.

3) Steigerung der Nukleinsäuresynthese

4) In vivo Hemmung intrazellulärer Enzymsysteme, damit Erschwerung der Lebensbedingungen für eingedrungene Viren, ohne die Pathogenität des Virus selbst zu beeinflussen (bedingt durch hohe Affinität zu den Metallaktivatoren vieler Enzymvorgänge; Mg^{++} und Mn^{++}).

5) Hemmung reduktiver Vorgänge

6) Herabsetzung der phagozytierenden Tätigkeit der weißen Blutkörperchen des Makro-Organismus. -

Dazu berichtet STEHR (35), daß die Hemmung der Phagozytose eine Folge hoher Antibiotica-Dosierung ist und nach niedriger Dosierung eine Förderung der Phagozytose zu beobachten ist.

Die Ausscheidung von OTC erfolgt wie bei den anderen Tetracyclinen hauptsächlich über die Nieren und den Magen-Darm-Trakt, vor allem via Galle. Über den Nachweis von Tetracyclinen in Körperflüssigkeiten sei besonders auf die Arbeiten von MÖSSNER et al. (21), SPIEGEL et al. (32), FINLAND et al. (10), BÜNGER et al. (6), WELCH (46) und KUNIN et al. (44) hingewiesen. Weitgehend übereinstimmend wird darin berichtet, daß die Konzentration im Urin bis 200 mal höher ist als im Serum, in der Galle das etwa 4 - 8fache der Serumkonzentration erreicht und die Konzentration im Pleuraexsudat zunächst unter, später durch langsame Rückresorption wenig über der Serumkonzentration liegt. Hinsichtlich der Schnelligkeit und Vollständigkeit der Urinausscheidung bestehen jedoch bei den einzelnen Tetracyclinen erhebliche Unterschiede. Am schnellsten und vollständigsten wird OTC ausgeschieden. Hier finden sich nach einer intravenösen Gabe innerhalb von 4 Tagen 70 % im Urin wieder (das meiste davon innerhalb der ersten 24 Stunden). Dann folgt Tetracyclin (TC) mit 60%, Methacyclin (MC) mit 59,8 % (in 3 Tagen), Demethyl-chlortetracyclin (DMCT) mit 42 % und Chlortetracyclin (CTC) mit 18 %. Die Nieren-Clearance wird für OTC mit 85 % der Kreatinin-Clearance angegeben, bei TC mit 62 %, bei CTC mit 30-37 %, bei MC mit 31 % und bei DMCT mit 30 %. Auch die Eiweißbindungen der verschiedenen Substanzen im Serum sind unterschiedlich und liegen bei OTC um 20 %, bei TC um 24 %, bei DMCT um 41 %, bei CTC um 47-70 %, bei MC um 78,5 %. KUNIN et al. weisen darauf hin, daß sich aus diesen Daten ergibt, daß OTC im Vergleich zu anderen Tetracyclinen auch bei eingeschränkter Nierenfunktion am schnellsten und in höchster Konzentra-

tion ausgeschieden wird. Im Liquor wurden Konzentrationen gefunden, die bis zu 20 % der Serumkonzentrationen betragen, während die Konzentrationen im Aszites voneinander abweichend mit 50 % bis 150 % der Serumkonzentrationen angegeben werden.

Aus diesen Tatsachen ergibt sich die bevorzugte Stellung von OTC bzw. der Tetracycline innerhalb der Antibioticareihe für die Anwendung in der Chirurgie.

Nebenwirkungen nach oralen Gaben der Tetracycline sind von Seiten des Magen-Darm-Trakts in 4 - 6 % der Fälle bekannt, ferner sind funktionelle Veränderungen der Leber beschrieben worden (KNOTHE (15), BÖHM (4)). Hohe Konzentrationen von Tetracyclinderivaten im Magen-Darm-Trakt können zur Vernichtung der normalen Darmflora führen. Gefürchtet ist das Auftreten Tetracyclin-resistenter Stämme von *Staphylococcus pyogenes aureus* im Darm, Erreger der Staphylokollen-Enteritis. Bei intravenöser Verabreichung von OTC bzw. Tetracyclin werden wesentlich geringere Antibiotica-Mengen in den Darm ausgeschieden als bei oralen Gaben, so daß Nebenwirkungen und Komplikationen von Seiten des Verdauungstraktes kaum auftreten; sie sind aber auch bei der intravenösen Applikation nicht völlig vermeidbar. In einer der neuesten Mitteilungen von KRÜCKEMEYER (17) wird darauf hingewiesen, daß nach WEGMANN und BUCHER (38) Durchfälle nach Tetracyclinbehandlung häufig eine harmlose Nebenerscheinung darstellen und keineswegs immer mit dem Krankheitsbild der bakteriellen Enteritis identisch sein müssen. WEGMANN und BUCHER sprechen in diesem Zusammenhang der Stress-Situation für die postoperative Enteritis eine überwiegende Bedeutung zu.

Bei länger andauernder Behandlung kann es zu einer gewissen und auch gewünschten Kumulation von OTC im Serum kommen. Dies ist jedoch scharf von der toxischen Kumulation durch übermäßig hoher intravenöser Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion zu trennen. In diesem Sinne muß auch die Mitteilung der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (1) verstanden werden, die bei intravenöser Anwendung von Tetracyclinen vor zu hohen Dosierungen warnt.

Hämatologische Schäden sind nach SPITZY (34) bei der Therapie mit OTC bzw. den Tetracyclinen kaum zu beobachten, ebenso kommt es nur in seltenen Fällen zu allergischen Reaktionen, wie sie sonst mehr nach Penicillin-Gaben auftreten. Lokale Unverträglichkeitsreaktionen, wie Venalgien oder Thrombophlebitiden am Injektionsort, sind in der Regel selten, harmlos und kurzzeitig.

Wir haben bei der klinischen Prüfung dieses OTC-Präparates bewußt auf mögliche Nebenwirkungen geachtet, um zu einem sicheren Urteil über Brauchbarkeit und Zuverlässigkeit von Terravenös zu kommen.

Resistenzlage gegenüber Tetracyclinen

Über die Resistenzlage der verschiedenen Bakteriengruppen gegenüber Tetracyclin finden sich in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben, die in Tabelle 1 übersichtlich zusammengestellt wurden.

HEILMEYER (13) berichtet über einen Anstieg der Tetracyclin-resistenten Staphylokokken in den USA von 0 im Jahre 1949 auf 9 - 36 % im Jahre 1950 und 33-47 % im Jahre 1952. MÖSSNER et al. (21) geben einen Überblick über die Resistenzlage verschiedener Bakterien in den Jahren 1957 bis 1963. Danach ist der prozentuelle Anteil der Tetracyclin-resistenten Coli-Bakterien in diesen Jahren nur unwesentlich angestiegen und liegt 1963, soweit der Abbildung zu entnehmen, unter 30 %; der Anteil der Tetracyclin-resistenten Enterokokken ist von etwa 20 % d. J. 1958 auf etwa 38 % (1963) gestiegen.

Die Staphylokokken, von denen 1958 etwa 13 % nach Angaben oben genannter Autoren Tetracyclin-resistent waren, zeigten 1963 etwa 19 % resistente Keime. Bei der Proteusgruppe war der prozentuelle Anstieg der resistenten Stämme von etwa 45 % d. J. 1958 auf etwa 58 % des Jahres 1963 am deutlichsten, zeigte jedoch auffallenderweise 1959 einen Rückgang der Resistenzen auf etwa 13 % aller getesteten Keime. Schließlich zeigten die Bakterien der Pseudomonasgruppe eine Abnahme des prozentuellen Anteils ihrer Tetracyclin-resistenten Keime von etwa 60 % i. J. 1958 auf weniger als 20 % i. J. 1963. Es sei darauf hingewiesen, daß in den von den Verfassern gezeigten Abbildungen der Anteil der schwach bis mäßig-empfindlichen Keime sehr hoch ist und beispielsweise bei der Pseudomonasgruppe bei der von den Verfassern ein Rückgang der resistenten Keime beobachtet wurde, einen Anteil von über 70 % ausmacht, so daß letztlich an empfindlichen Keimen dieser Spezies für das Jahr 1963 nur etwa 7 % angegeben werden.

ROEMER (29) stellte neuerdings wieder eine gewisse Empfindlichkeitssteigerung gegenüber Tetracyclin fest, bedingt nach Ansicht des Autors durch Einschränkung in der Tetracyclin-Anwendung und strengere Indikationsstellung. So sei die Zahl der Tetracyclin-resistenten Keime von 65 % des Jahres 1955 auf 30 % im Jahre 1957 zurückgegangen. Diese Tatsache liegt als Idee der von MAURER (18, 19) angegebenen Schaukeltherapie zugrunde.

Eigenes Material

Da die Aussagen über Resistenzlagen anderer Kliniken nur bedingt übertragbar sind, haben wir, um ein klares Bild über die Resistenzsituation gegenüber Tetra-cyclin an unserer Klinik gewinnen zu können, die Resistenzteste des ersten Halbjahres 1958 einer gleichen Anzahl von Keimen gegenübergestellt, die im Jahre 1964 ausgetestet wurden. Die hier verwendeten Resistenzbestimmungen wurden von den verschiedensten Untersuchungsmaterialien vorgenommen.

In Abbildung 1 ist diese Gegenüberstellung graphisch kenntlich gemacht, wobei wir uns auf die Darstellung der am häufigsten vorkommenden Keimarten beschränkten.

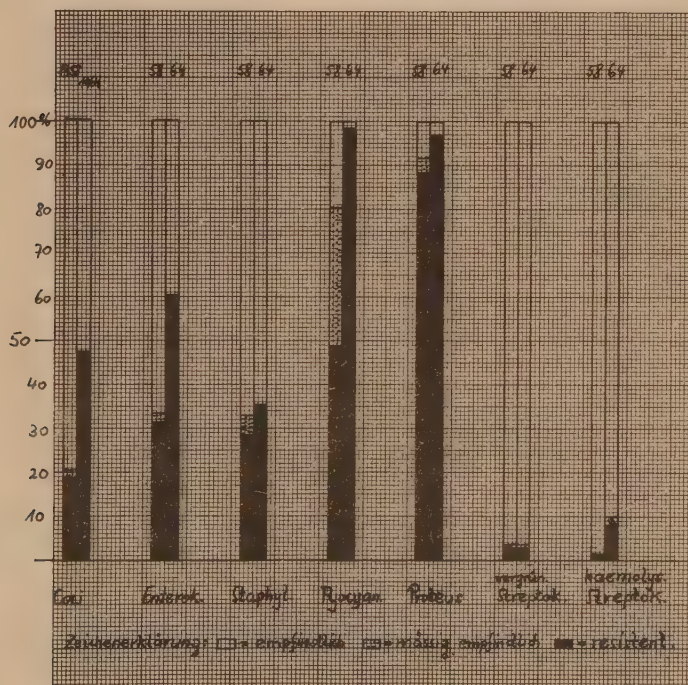


Abbildung 1: prozentuelle Resistenzquoten d.J. 1958 u. 1964 der wichtigsten Keimarten.

Übersicht von Angaben verschiedener Autoren über Resistenzen gegenüber Tetracyklinen.

Autoren	Ges. Zahl	19 53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64
<u>verschiedene Keimarten:</u>													
Peter		15,1	19,0	25,6	29,4	27,6	35,9						
		←		25,7		→							
J. Schmid						0,6							
Roerner				65		30							
G. Mauren													
<u>Staphylokokkus pyogenes aureus:</u>													
G. Mauren u. 624						33							
Liebermeister													
Waisbren		←		44		→							
Peter		6,2	22,3	11,1	39,3	23,5	20,8						
		←		15,1		→							
Ritzerfeld		←		0		→		35					
Noyes					73								
Schmid e. a.					2	8	10	15					
Blaurock					7	10	15	17					
Weingärtner					0	5	5						
J. Schmid e. a. 52				←		1,9		→					
Mössner e. a.						14	12	7	17	13	20	19	
Verfasser	1630						28,5						35,4
<u>vergrünende Streptokokken:</u>													
Ritzerfeld		←		0		→		25					2,7
Verfasser	1065						2,7						
<u>Enterokokken:</u>													
Ritzerfeld		←		0		→		62					
Mössner						18	17	5	20	17	35	39	
Verfasser	429						31,5						59,5
<u>E. Coli:</u>													
Ritzerfeld		←		0		→		58					
Mössner						27	22	21	27	20	29	27	
Verfasser	1505						18,8						47,5
<u>Proteus:</u>													
Mössner						46	33	15	38	25	46	58	
Verfasser	819						88,3						97,0
<u>Pyocyaneus:</u>													
Verfasser	232						48,9						98,6
<u>hämolisierende Streptokokken:</u>													
Verfasser	169						1,7						8,0

Die Ergebnisse unserer Erhebung sind im Einzelnen in Tabelle 2 zusammengestellt.

Keimart	Anzahl d. untersuchten Keime		Resistenzlage	in Prozent	
	1958	1964		1958	1964
E. coli	739	766	empfindlich	79,7	52,2
			schwach empf.	1,5	0,3
			resistent	<u>18,8</u>	<u>47,5</u>
Enterokokk.	168	261	empfindlich	66,7	39,9
			schwach empf.	1,8	0,6
			resistent	<u>31,5</u>	<u>59,5</u>
Staph. pyog. aureus	754	876	empfindlich	67,0	64,4
			schwach empf.	4,5	0,2
			resistent	<u>28,5</u>	<u>35,4</u>
Proteus	319	500	empfindlich	8,2	2,8
			schwach empf.	3,5	0,2
			resistent	<u>88,3</u>	<u>97,0</u>
Pyocyaneus	92	140	empfindlich	19,6	1,4
			schwach empf.	31,5	
			resistent	<u>48,0</u>	<u>98,6</u>
vergrünende Streptokokk.	765	300	empfindlich	96,6	96,6
			schwach empf.	0,7	0,7
			resistent	<u>2,7</u>	<u>2,7</u>
haemolys. Streptokokk.	120	49	empfindlich	98,3	90,0
			schwach empf.		2,0
			resistent	<u>1,7</u>	<u>8,0</u>

Tab. 2: Gegenüberstellung der Resistenzlage verschiedener Bakteriengruppen gegenüber Tetracyclin (1. Halbjahr 1958/1964).

Ergebnis: Es ist also bei nahezu allen Bakteriengruppen eine Zunahme der Resistenzquote zu beobachten, die bei der Coli-Gruppe 30 % und bei den Enterokokken 28 % beträgt.

II) Experimentell-bakteriologischer Teil

Angesichts dieser Resistenzlage schien es uns von Bedeutung die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) einiger wichtiger Bakterienarten zu bestimmen. In nachfolgenden Tabellen sind die im Rahmen unserer Untersuchungen von STAGLSCHMIDT ermittelten Ergebnisse wiedergegeben.

Versuchsanordnung

Bestimmung der MHK von Terramycin in flüssigem Medium bei Staphylokokkus pyogenes aureus, Enterokokken (Streptokokkus faecalis) und E. coli.

Auswahl der Stämme: Es wurden ausnahmslos Wildstämme aus dem Eingangsmaterial des bakteriologischen Instituts unserer Klinik verwendet. Sämtliche Stämme wurden im Blättchentest vor der Bestimmung der MHK gegen je 20 γ, 30 γ, 40 γ, 60 γ, 80 γ OTC enthaltende Testblättchen geprüft. Bei Staphylokokkus pyog. aureus und E. coli wurden nur die Stämme weiter verwendet, die gegen 30 γ - Blättchen resistent waren. Bei Enterokokken wurde diese Auswahl nicht getroffen. Diese wurden jedoch außer in der Bouillon auch auf 5 %igen Hammelblut-Agarplatten bezüglich der MHK-Werte geprüft.

Reinzüchtung der Stämme:

Staphylokokkus pyog. aureus: 1) Bestimmung der Plasmakoagulase-Aktivität; es wurden nur koagulase-positive Stämme verwandt.

2) Gramfärbung

3) Züchtung der Einzelkolonien auf Blut- bzw. Casamino-acids-Agarplatten mit 10% Hammelblutzusatz.

E. COLI: 1) Ausstrich auf Kligler-Ammonzitrat-Urease-Nährboden Indolreaktion, Gelatineverflüssigung, Wachstum bei Anwesenheit von CN-Ionen.

2) Gramfärbung.

Enterokokk.: 1) Wachstum auf Clauberg-Platte und in 6,5 %iger NaCl-Bouillon. Reinzüchtung auf Blutplatte.

2) Gramfärbung

Bestimmung der MHK: 1) Anlegen einer Übernacht-Kultur (24 St) in flüssigem Medium (alkal. Bouillon, pH 7,4)
2) Beschickung der Terramycin-haltigen Verdünnungsröhrchen (5ml alkal. Bouillon + Terramycin.) mit 0,05 ml der 18-Stunden Bouillon.
3) 18-Stunden-Bebrütung im Terramycin-Röhrchen, dann Ablesen.

Stamm Nr.	Wachstum bei γ Terramycin pro ml										
	0	5,0	7,5	10,0	12,5	15,0	17,5	20,0	22,5	25,0	40,0
V/12664/64	+++	+-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V/10053/64	+++	+-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
V/10183/64	+++	+++	+++	+-	+-	-	-	-	-	-	-
V/10488/64	+++	+++	+++	+++	+-	+-	+-	-	-	-	-
V/10495/64	+++	+++	+++	+-	+-	-	-	-	-	-	-
V/ 9674/64	+++	+++	+++	+-	+-	-	-	-	-	-	-
V/12170/64	+++	+++	+++	+-	+-	-	-	-	-	-	-
V/10587/64	+++	+++	+++	+-	+-	-	-	-	-	-	-
V/11157/64	+++	+-	+-	-	-	-	-	-	-	-	-
V/10497/64	+++	+++	+++	+-	+-	-	-	-	-	-	-
V/12172/64	+++	+-	+-	-	-	-	-	-	-	-	-
V/10142/64	+++	+-	+-	-	-	-	-	-	-	-	-
V/10454/64	+++	+-	+-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 3: Minimale Hemmkonzentration von 13 Staph. pyog. aureus-Stämmen.

Zeichenerklärung: +++ = Röhrchen stark getrübt (bzw. bewachsen)

+- = Röhrchen mäßig getrübt,

+- = Röhrchen minimal getrübt,

- = Röhrchen klar, bzw. unbewachsen = MHK.

Stamm Nr.	Wachstum bei γ Terramycin pro ml										
	0	0,5	1,0	2	4	8	16	24	32	40	64
V/8648/64	+++	+++	+++	+++	+-	+-	+-	-	-	-	-
V/9493/64	+++	+++	+++	+++	+-	+-	+-	-	-	-	-
V/7895/64	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+-	+-	-	-	-
V/9475/64	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+-	+-	-	-
V/9631/64	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+-	+-	-	-	-
V/9752/64	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+-	+-	-	-	-
V/9498/64	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+-	+-	-	-
V/9079/64	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+-	+-	+-	-	-
V/9476/64	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+-	+-	-	-
V/8169/64	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+-	+-	-	-	-

Tab. 4: Minimale Hemmkonzentrationen von 10 E.Coli-Stämmen; Zeichen wie in Abbildung 3. Um größere Genauigkeit zu erzielen wurde der Sprung von 16-32 γ /ml durch ein 24 γ -Röhrchen und der Sprung von 32-64 γ /ml durch ein 40 γ -Röhrchen ergänzt.

	Wachstum bei γ Terramycin pro ml										
Stamm Nr.	0	0,08	0,16	0,32	0,64	1,28	2,56	5,12	10,24	20,48	40,96
V/ 9079/64	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++-	+-	-
V/ 9494/64	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++-	+-	-
V/12171/64	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++-	+-	---
V/12160/64	+++	++-	++-	+-	---	-	-	-	-	-	-
V/12165/64	+++	++-	++-	+-	---	-	-	-	-	-	-
V/12170/64	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++-	+-	---
V/ 8572/64	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++-	+-	-
V/10972/64	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++-	+-	---
V/ 9564/64	+++	+++	++-	+-	---	-	-	-	-	-	-
V/ 8590/64	+++	+++	+-	---	-	-	-	-	-	-	-
V/ 8579/64	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++-	+-	-
V/ 9862/64	+++	+++	++-	+-	---	-	-	-	-	-	-
V/12110/64	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++-	+-	---
V/11997/64	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++-	+-	-
V/12082/64	+++	+++	+++	++-	+-	---	-	-	-	-	-
V/12104/64	+++	+++	++-	+-	---	-	-	-	-	-	-
V/ 8567/64	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	++-	+-	---
V/ 8586/64	+++	+++	+++	+++	+++	++-	++-	++-	++-	-	-

Tab. 5: Minimale Hemmkonzentrationen von 18 Enterokokken-Stämmen;
Zeichenerklärung siehe Tabelle 3.

Hemmkonz. in γ /ml	Anzahl d. Stämme, bei denen kein Bakt. wachstum festzustellen war	in %
	<u>Staphylokokkus pyog. aureus</u>	
12,5	6 von 13 Stämmen	46 %
12	12 von 13 Stämmen	92 %
20	13 von 13 Stämmen	100 %
	<u>Escheria Coli</u>	
24	2 von 10 Stämmen	20 %
32	6 von 10 Stämmen	60 %
40	10 von 10 Stämmen	100 %
	<u>Enterokokken</u>	
1,28	7 von 18 Stämmen	38 %
10,24	9 von 18 Stämmen	50 %
20,48	12 von 18 Stämmen	66 %
40,96	18 von 18 Stämmen	100 %

Ergebnis

Läßt man die in vivo viel günstigeren Bedingungen für die antibakterielle Wirksamkeit außer Betracht, so kann man aus den obigen Ergebnissen folgern, daß eine länger anhaltende Serumkonzentration von 40 γ /ml Oxytetracyclin alle der hier geprüften Stämme hätte hemmen können.

Bei einer erreichbaren Serumkonzentration von 15 γ /ml OTC wären 92% der geprüften Staphylokokkenstämme und 50% der Enterokokkenstämme beeinflußt worden.

Aufgrund dieser Hypothese wurde die bisher erschienene Literatur über die Angaben von Serumspiegelbestimmungen nach Tetracyclinapplikation gesichtet und Serumkonzentrationsbestimmungen nach verschiedenen hohen Oxytetracyclin-Gaben durchgeführt, über die im nachfolgenden Teil berichtet werden soll.

III) Bestimmung von Oxytetracyclin-Konzentrationen im menschlichen Serum

Ein Antibioticum, das in der Chirurgie auch als Sofort-Antibioticum verwendet wird, soll folgende Eigenschaften besitzen:

- 1) ein breites Wirkungsspektrum, um möglichst viele verschiedene Keimarten erfassen zu können,
- 2) gute Verträglichkeit und geringe Toxizität,
- 3) intravenöse Applizierbarkeit für chirurgische Notfälle,
- 4) schnelles Erreichen möglichst hoher Serumkonzentrationen um auch Keime mit höherer minimaler Hemmkonzentration erfassen zu können.

In Abbildung 2 sind die 24-Stunden-Verlaufskurven von Serumkonzentrationen nach intravenöser und oraler Applikation von 250 mg Tetracyclin vergleichend gegenübergestellt. Die Kurven stellen errechnete Mittelwerte aus Mitteilungen von DIMMLING (7), FLOREY (42), MEYER-ROHN und SCHIRREN (20), NAUMANN (23), STRAUCH und KOCH (37), WELCH (46) sowie WALTER und HEILMEYER (48) dar und betreffen Blutspiegel nach Oxy-, Chlor-, Pyrrolydino-methyl-tetracyclin- und Tetracyclin-Gaben. Aus dieser Kurve ist der Vor-

teil der intravenösen Applikationsart gegenüber der oralen ersichtlich.

Die Höchstkonzentrationen werden nach oben genannten Autoren 1/4 Stunde nach der Injektion erreicht und liegen zwischen 5 und 10 γ /ml. Für Terravenös (250 mg OTC) wird von BAMBERG (2) 15 Minuten nach der Injektion eine durchschnittliche Serumkonzentration von 24,8 γ /ml angegeben und von DIMMLING (47) 10 Minuten nach der Injektion ein Wert von 19,93 γ /ml. Bei oraler Applikation werden die Spitzenwerte, die im Durchschnitt unter 2 γ /ml liegen, erst nach 4 Stunden erreicht.

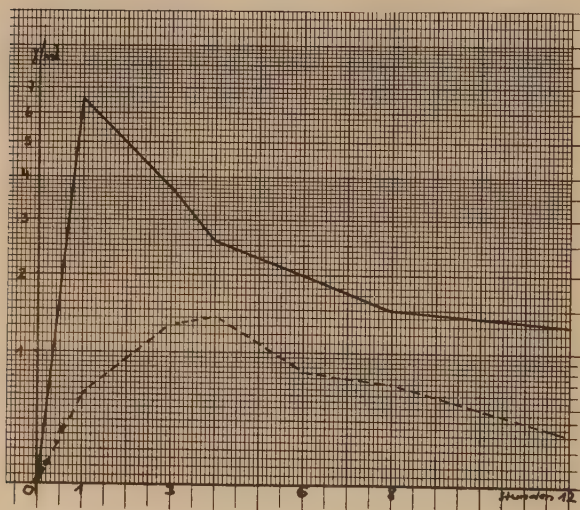


Abb. 2: 24-Stunden-Verlaufskurven der Serumkonzentration von Tetracyclinen nach oraler und intravenöser Applikation von 250 mg.
 Zeichenerklärung: ——— = intravenöse Appl.
 - - - - = orale Applikation

Eigene Untersuchungen

Verschiedenen Patientengruppen wurden unterschiedlich hohe Dosen Oxy-tetracyclin verabreicht und nach unten angegebenem Zeitschema auf die Minute genau Venenblut entnommen. Die durchschnittliche Injektionsdauer betrug 1 Minute pro 250 mg OTC.

Die 1. Blutentnahme erfolgte 10 Minuten post injectionem,

die 2. " " 1 Stunde p.i.

die 3. " " 3 Stunden p.i.

die 4. " " 6 Stunden p.i.

die 5. " " 12 Stunden p.i.

die 6. " " 24 Stunden p.i.

Vor der Injektion wurde jeweils Blut zur Nullwertbestimmung entnommen.

Versuchsanordnung

Sämtliche Serumkonzentrationsbestimmungen wurden im Agar-Diffusions-Test vorgenommen, wie von KLEIN (41) angegeben. Das zu untersuchende Blut wurde zu obengenannten Zeiten in Venülen abgenommen, zunächst einige Stunden bei Zimmertemperatur gehalten, sodann bei durchschnittlich 2500 Umdrehungen/Min. etwa 5 Minuten zentrifugiert.

Das Serum wurde dann von dem Erythrozytenkuchen durch Abkippen getrennt und bei minus 21 Grad für einige Tage bis zur Konzentrationsbestimmung eingefroren. Das pH wurde nicht verändert, um etwaige Ungenauigkeiten durch veränderte Stabilität auszuschließen. Das Serum wurde zur Bestimmung der Konzentration nicht verdünnt.

Vergleichsstandard

Als Vergleichsstandard diente uns der OTC-working-standard der Herstellerfirma mit bekanntem Wirkstoffgehalt von 960 γ /mg OTC. wir stellten eine Verdünnungsreihe in der Weise her, daß 3200 γ OTC in 0,5 ml H₂O aufgelöst wurden; diese Lösung wurde mit 3,5 ml Kälberserum auf 4,0 ml aufgefüllt, so daß 1,0 ml dieses Gemisches 800 γ OTC enthielt. Da wir in der von uns durchgeführten, zum Teil extrem hohen, Dosierung Serumspiegel erwarten mußten, die vielleicht über 40 γ /ml lagen, versuchten wir eine Konzentration von 80 γ /ml im Vergleichsstandard als Ausgangswert zu erreichen. Deshalb füllten wir 0,1 ml des genannten Gemisches, das also 80 γ OTC enthielt mit wiederum 0,9 ml Kälberserum auf 1,0 ml = 80 γ OTC auf, wovon wir unter Wegnahme von jeweils 0,5 ml und unter Zusatz von weiteren 0,5 ml Kälberserum eine Verdünnungsreihe 80-40-20-10-5-2,5-1,2-0,6 γ als Vergleichsstandard herstellten.

Testplatten

Die Testplatten wurden so hergestellt, daß 80 ml reinen Fleischwasseragars mit einem pH von 7,4 in einen Metallrahmen 15 x 26 cm auf Spiegelglasboden eingegossen wurden, nachdem die Glasplatten durch Wasserwaage in genau horizontale Lage gebracht und somit eine absolut einheitliche Plattendicke erreicht wurde.

Der Agar wurde mit 0,4 ml einer Aufschwemmung von Sporen des *Bacterium subtilis* ≠ ATCC 6633 versetzt, so daß auf 1 ml Agar 600 000 Sporen kamen. Diese Sporensuspension wurde unter den handwarmen Agar vor dem Ausgießen gemengt. Nach Trocknen des Agars bei 37° und Abkühlen wurden Löcher mit einem Durchmesser von 9 mm aus dem Agar ausgestanzt und mit 0,1 ml des unverdünnten Serums sowie zum Vergleich mit je 0,1 ml der angegebenen Serum-Verdünnungsreihe des Standards aufgefüllt. Um Fehler bei der Auswertung zu vermeiden wurde für jede einzelne Serumkonzentrationskurve eine eigene Vergleichsstandardkurve hergestellt.

Auswertung

Nach Übernachtbebrütung der Testplatten im Brutschrank bei 37 Grad hatten sich als Ausdruck der OTC-Konzentrationen im Serum durch Diffusion wachstumsfreie Zonen um die Stanzlöcher gebildet. Diese Hemmhöfe wurden im durchscheinenden Licht vor dunklem Hintergrund ausgemessen und die Hemmhofgröße auf logarithmisches Kurvenpapier übertragen. Nachdem zunächst jeweils aus den Hemmhofgrößen des Vergleichsstandards die Standardkurve erstellt wurde, erfolgte die Auswertung der Hemmhöfe und damit der Konzentration von OTC des Prüfserums in der Weise, daß die Hemmhofgröße auf die des Standards bezogen wurde.

Ergebnisse

Wir stellten uns die Frage, welche Dosierung zu wählen sei, um eine möglichst gleichbleibend hohe Serumkonzentration von Oxytetracyclin zu erhalten. Deshalb verabreichten wir verschiedenen Patientengruppen unterschiedlich hohe Dosen Terravenös und nahmen zu oben angegebenen Zeiten Venenblut zur Serumkonzentrationsbestimmung ab.

Gruppe 1

Injektionsdosis 1 x 500 mg OTC (= 2 Ampullen Terravenös). Abnahmezeiten und die Ergebnisse der einzelnen Blutkonzentrationen sind mit dem errechneten Mit-

telwert aus Tabelle 7 ersichtlich.

Name: Zeit	Moh.	Hei.	Urs.	Rot.	Wen.	errechneter Mittelwert
10 Min.	40	40	26,6	38	34	35,7 γ /ml
1 Std.	10	8	15,4	22	12	13,5 γ /ml
3 Std.	3,5	5	6,7	13,3	3,4	4,4 γ /ml
6 Std.	1,8	3,2	5	6,1	2,4	3,7 γ /ml
12 Std.	1,0	2,7	2,4	2,7	1,8	2,1 γ /ml
24 Std.	1	1	1	1,2	1 um	1 γ /ml

Tabelle 7: Übersicht über die einzelnen Serumkonzentrationsbestimmungen und dem daraus errechneten Mittelwert.

In Abbildung 3 ist die Verlaufskurve der Serumkonzentrationen von Terramycin über 24 Stunden nach einmaliger Dosis von 500 mg Terravenös dargestellt.

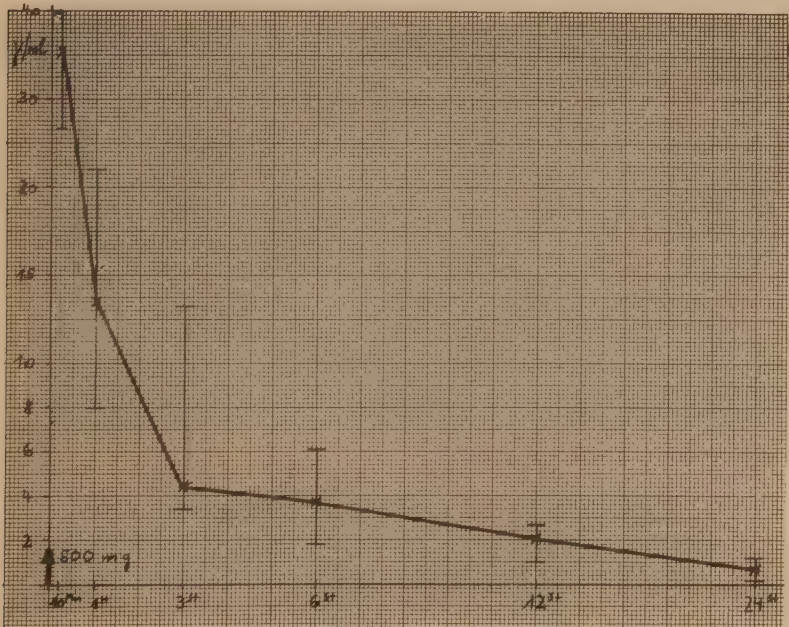


Abb. 3: 24-Stunden-Verlaufskurve der Serumverlaufskurve von OTC nach nach einmaliger i. v. -Gabe von 500 mg OTC. (Mit Angabe der Minimal- und Maximal-Werte.)

Ergebnis: Daraus zeigt sich, daß die Serumkonzentration mindestens 1 Stunde nach der Injektion über 13 γ /ml liegt und Spitzenwerte von 40 γ /ml 10 Minuten post injectionem erreicht werden können.

Gruppe 2

Injektionsdosis 2 x 500 mg OTC

Die ersten 500 mg OTC wurden binnen 2 Minuten gespritzt, die erste Blutentnahme nach genau 10 Minuten, die zweite Blutentnahme nach exakt 1 Stunde usw. Abbildung 4 zeigt in der Kurve der Serumkonzentration auch den Zeitpunkt der 2 OTC-Injektionen im Abstand von genau 12 Stunden; die Blutentnahmen erfolgten zum Teil vor der 2. Injektion und zum Teil 10 Minuten nach der 2. Injektion, wie aus der Abbildung ersichtlich. Die einzelnen Werte sind in Tabelle 8 angegeben.

Patient	Gie.	Ram.	Wip.	Rau.	Kle.	errechneter Mittelwert
Zeit						
10 Min.	50	47,7	30	40	40	41,5 γ /ml
1 St.	10	12,5	6,6	8	10	9,4 γ /ml
3 St.	5,7	6,6	3,5	3,9	5,7	5,1 γ /ml
6 St.	4,0	5,0		2,7	3,8	3,9 γ /ml
12 St.		2,8		2,6	2,7	2,7 γ /ml
12 St. + 10 Min.	50		33,3		45,7	43,0 γ /ml
13 St.	22,8	16,0	9,3	14,8	13,3	15,2 γ /ml
24 St.	5,7	3,6	2,6	3,0	3,3	3,6 γ /ml

Tab. 8: Serumkonzentrationen von 5 Patienten nach 2 Injektionen von je 500 mg OTC im Abstand von 12 Stunden.

Die Werte aus Tabelle 8 sind in Abbildung 4 mit Angabe der jeweils niedrigsten und höchsten Werte eingetragen.

Ergebnis: Aus Tabelle 8 und Abbildung 4 ist zu entnehmen, daß 1.) mindestens während 2 von 24 Stunden Serumkonzentrationen erreicht werden, die über 7 γ /ml liegen, 2.) der cumulative Effekt von Oxytetracyclin bewirkt, daß der 24 Stunden-Wert um etwa 1 γ /ml höher liegt, als der 12-Stundenwert und der 13-Stundenwert um beinahe 6 γ /ml höher liegt als der 1-Stundenwert.

Die zweimalige Injektion von je 500 mg Oxytetracyclin wurde ohne jede Nebenwirkung toleriert.

Da die Gruppen 1 und 2 die gleiche Anfangsdosis von 500 mg OTC erhielten, werden in Tabelle 9 zur Übersicht die Serumkonzentrationen der Patienten beider Gruppen, soweit sie zur gleichen Zeit bestimmt wurden, gegenübergestellt.

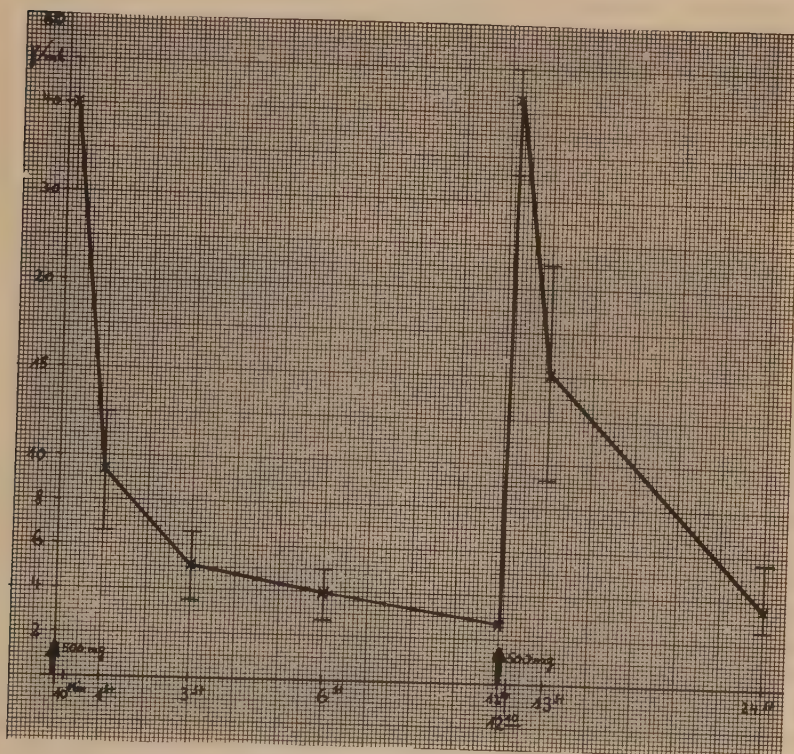


Abb. 4: 24-Stunden-Verlaufskurve der Serumkonzentration nach 2-maliger i. v. -Gabe von je 500 mg OTC im Abstand von 12 Stunden (mit Min. -u. Max. -Wert).

Zeit	10'	1 St.	3 St.	6 St.	12 St.
Name:					
1) Moh.	40	10	3,5	1,8	1,0
2) Hei.	40	8	5	3,2	2,7
3) Urs.	26,	15,4	6,7	5,0	2,4
4) Rot.	38	22	13,3	6,1	2,7
5) Wen.	34	12	3,4	2,4	1,8
6) Gie.	50	10	5,7	4,0	
7) Ram.	47,7	12,5	6,6	5,0	2,8
8) Wip.	30	6,6	3,5		
9) Rau.	40	8,0	3,9	2,7	2,6
10) Kle.	40	10	5,7	3,8	2,7
	38,6	11,4	5,7	3,8	2,3 =
				errechn. Mittelwert	

Tab. 9: Gegenüberstellung der Werte aus Gruppe 1 und 2.

Gruppe 3

Injektionsdosis: 1 x 1000 mg OTC (= 4 Ampullen)

Die Injektionsdauer betrug insgesamt 4 Minuten; pro Minute wurde also 1 Ampulle gespritzt. Während der Injektion wurden keinerlei Unverträglichkeitserscheinungen bemerkt.

Da jedoch nach etwa 1 Stunde bei den ersten beiden Patienten dieser Gruppe jeweils Übelkeit und etwas Brechreiz auftraten, beschränkten wir uns auf diese Anzahl, um keine weiteren Unverträglichkeitserscheinungen erwarten zu müssen. Die beiden Patienten wiesen in der vorher genau erhobenen Anamnese keine Zeichen einer Schädigung von Leber und Niere auf; die klinische Durchuntersuchung gab dafür auch keinen Hinweis. In Tabelle 10 sind die Ergebnisse der Serumkonzentrationsbestimmungen dieser Gruppe zusammengestellt.

Zeit	10 Min.	1 St.	3 St.	6 St.	12 St.	24 St.
Patient						
Eix.	50	20	14	11,4	8	4
Rauhm.	70	35	17,5	16	14,5	10
Mittelw.:	60	27,5	15,7	13,7	11,3	7 γ /ml

Tab. 10: Ergebnisse der Serumkonzentrationsbest. nach einmaliger Injektion von 1000 mg OTC.

In Abbildung 5 sind diese Werte in einer 24-Stunden-Verlaufskurve eingetragen.

Ergebnis: Der Kurvenabfall erfolgt wesentlich langsamer als nach geringerer Einzeldosis, obwohl keine bedeutend höheren Spitzenkonzentrationen nach 10 Minuten erreicht werden. Der 24-Stunden-Wert liegt noch um $7 \gamma/\text{ml}$ OTC.

Wie erwähnt, wurde auf eine Fortführung der Konzentrationsbestimmungen nach Gaben von $1 \times 1000 \text{ mg}$ OTC verzichtet, nachdem zwar geringfügige, aber übereinstimmende Unverträglichkeitserscheinungen bei beiden Patienten festgestellt wurden.

Es ist deshalb infolge des zu geringen Beobachtungsmaterials, keine exakte Aussage möglich, außer der, daß bei solch hohen Einzeldosen mit Unverträglichkeitserscheinungen, wenn auch leichter Art, zu rechnen ist.

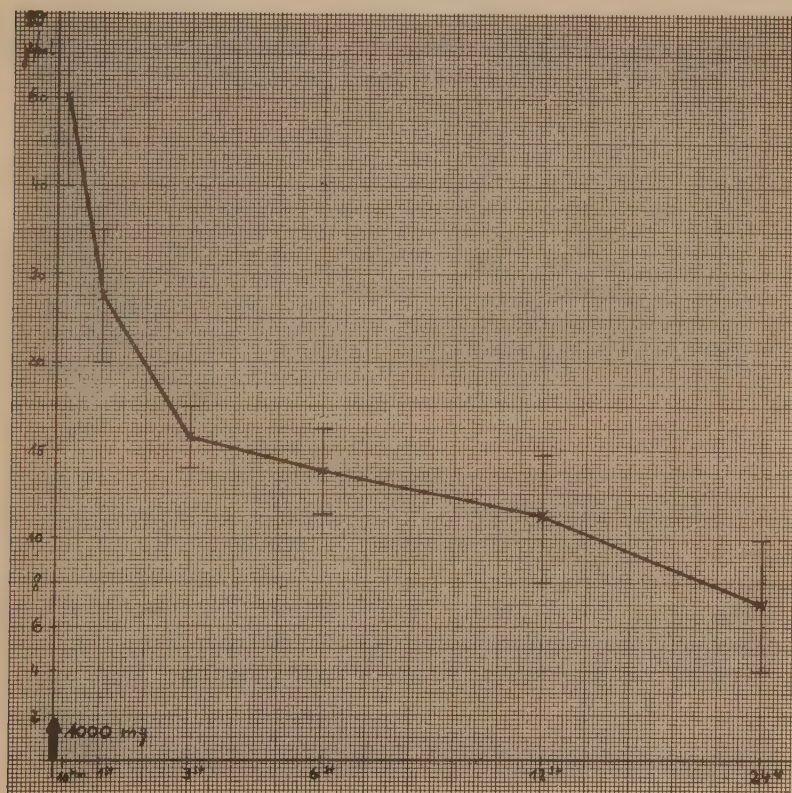


Abb. 5: 24-Stunden-Kurve nach einmaliger Gabe von 1000 mg OTC, mit Angabe der Min. - und Max. -Werte der bestimmten Serumkonzentrationen.

Gruppe 4

Injektionsdosis: 2000 mg in 500 ml Infusionsflüssigkeit.
Einlaufzeit: genau 3 Stunden.

Die erreichten Serumkonzentrationen und genauen Abnahmezeiten sind in Tabelle 11 zusammengestellt.

Zeit	1 St	3 St	6 St	12 St	24 St
Name					
Gri.	27,6	80	27,6	19,5	4,9
Lei.	34,8	80	34,8	30	14
Dai.	26,7	80	31,1	26,7	8,8
Klu.	44,4	80	44,4	23,5	8,0
errechn. Mittelw.	33,4	80	34,5	24,9	9,0

Tab. 11: Übersicht über die Serumkonzentrationen
nach Gabe von 2000 mg OTC in infusionem.

Die Kurve der errechneten Mittelwerte aus diesen Ergebnissen ist, mit Angabe der Minimal- und Maximal-Werte in Abbildung 6 dargestellt.

Ergebnis: Mit dieser Applikationsart und -dauer werden also Serumkonzentrationen erreicht, die bis zu 5 Stunden um 30 γ /ml und nach 12 Stunden über 20 γ /ml liegen.

Diese Infusionen, deren Einlaufzeit auf eine genaue Dauer von 3 Stunden reguliert wurde, bewirkten überhaupt keine Unverträglichkeitserscheinungen.

Zur Kasuistik: Bei den Patienten dieser Gruppe handelt es sich in allen Fällen um Frauen, die mit schweren Cholezystitiden und hoch-akutem Krankheitsbild zur stationären Aufnahme kamen. Die Entfieberung erfolgte bei allen Patientinnen dieser Gruppe bereits am 2. Tag, nachdem die Temperaturen bei Aufnahme jeweils über 39 Grad waren. Die Verträglichkeit war lokal wie allgemein sehr gut. Die Diagnose wurde in allen Fällen durch die nach Abklingen der akuten Phase durchgeführte Cholezystektomie bestätigt.

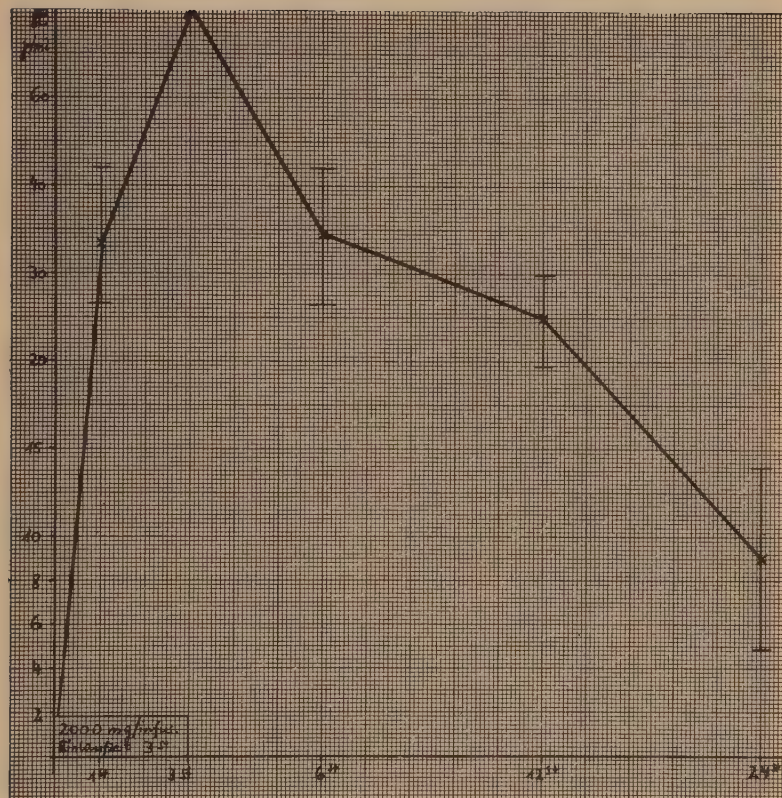


Abb. 6: 24-Stunden-Kurve der durchschnittlichen Serumkonzentration nach der Gabe von 2000 mg OTC in 500 ml Infusion bei einer Einlaufzeit von 3 St.

Besprechung der Ergebnisse

Die 24-Stunden-Kurven der von uns an 4 verschiedenen Patientengruppen ermittelten Serumkonzentrationen von OTC nach unterschiedlicher Dosierung sind in Abbildung 7 gegenübergestellt.

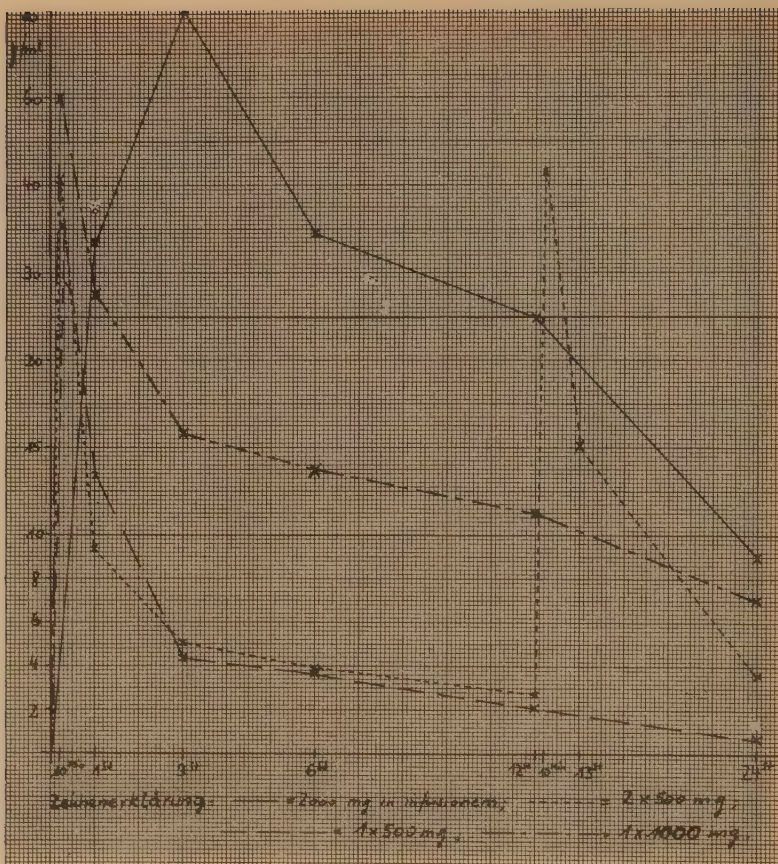


Abb. 7: Gegenüberstellung von 24 Stunden-Kurven der Serumkonzentrationen nach verschieden hoher OTC-Applikation.

Diese hohen Serumkonzentrationen sind deswegen von so großer Bedeutung, weil von der Höhe der Serumkonzentration und Dauer der Einwirkungszeit der bactericide Effekt von OTC bzw. der Tetracycline abhängig ist. Ausgehend von dieser Frage kamen KNOTHE und MAHLER (16) bei in vitro-Ver- suchen zur Keimzahlbestimmung in Abhängigkeit von der Tetracyclin-Konzentration zu folgendem Ergebnis: die Keime wurden in einer Konzentration von 10^5 bis 10^7 Mikroorganismen/ml in eine Phosphatpufferbouillon mit 25 γ /ml

Tetracyclin eingesät. Nach 2, 4, 6 und 8 Stunden wurde durch Zugabe von Tetracyclin-freier Bouillon verdünnt, und so der Konzentrationsablauf nach einmaliger intravenöser Injektion von Tetracyclin nachgeahmt. Dabei kamen die Autoren zu dem Ergebnis, daß die Zahl der Keime, solange sie hohen Tetracyclin-Konzentrationen ausgesetzt waren, das heißt in den ersten 4 Stunden des Versuches, bei einer Konzentration von 25 γ /ml - 6 γ /ml, um 1 - 2 Zehnerpotenzen abnahm.

Nach Angaben von RITZERFELD (27) kam es bei einer Konzentration von 50 γ /ml Tetracyclin nach einer Einwirkungszeit von 45 Minuten zu einer Keimreduktion von insgesamt 3 Zehnerpotenzen. Diese Keimreduktion beweist nach Angaben des Autors, daß bei einer Konzentration von 50 γ /ml schon nach kurzer Einwirkungszeit ein baktericider Effekt festzustellen ist. Auch bei einer Konzentration von 25 γ /ml Tetracyclin konnte eine deutliche Keimreduktion zum Teil um mehrere Zehnerpotenzen beobachtet werden. Bei Konzentration von 10 γ /ml Tetracyclin wurde nach kurzer Einwirkungszeit keine Reduktion der Keimzahl beobachtet. Nach einer Einwirkungszeit von 35 Minuten kam es jedoch auch bei diesen Konzentrationen zu einer meßbaren Abnahme der Keimzahl. Der Autor spricht hier von einer gewissen baktericiden Wirkung, die erst nach 35 Minuten Einwirkungszeit sichtbar wird.

Nach Untersuchungen amerikanischer Autoren, ENGLISH et al. (8), besitzt Tetracyclin einen starken bakteriostatischen Effekt, bei einer Erhöhung der Konzentration jedoch wurde auch Baktericidie beobachtet. So zeigte eine Konzentrationserhöhung um das Doppelte einen baktericiden Effekt auf *Bacillus subtilis*. Bei den verschiedenen gramnegativen Keimen, die untersucht wurden, war jedoch eine Erhöhung um das 70fache notwendig, bevor Baktericidie beobachtet wurde. Bei grampositiven Keimen betrug die notwendige Erhöhung das 33 fache.

Keime:	Konzentration von Tetracyclin in γ /ml mit:	
	bakteriostatischem	baktericidem Effekt
<i>Escherichia coli</i>	1,56	50
<i>Aerobacter aerogenes</i>	0,78	50
<i>Klebsiella pneum.</i>	0,39	12,5
<i>Streptokokkus pyog.</i>	0,19	6,25
<i>Micr. pyog. var. aur.</i>	0,19	12,5
<i>Bacillus subtilis</i>	0,19	0,39

Ausgehend von diesen Mitteilungen über eine baktericide Wirkung der Tetracycline läßt sich aus unseren Untersuchungen folgender Schluß ziehen:

- 1.) Nach einmaliger Injektion von 500 mg OTC kann in den ersten 15-30 Minuten mit Konzentrationen gerechnet werden, die sicher im baktericiden Bereich liegen. Vergleicht man die bei dieser Dosierung erreichten Serumkonzentrationen mit den von uns in vitro ermittelten minimalen Hemmkonzentrationen, so kann gesagt werden, daß bei einer Spitzenkonzentration von 40 y/ml alle von uns untersuchten Bakterienstämme hätten gehemmt werden können.
- 2.) Bei einer Dosierung von 2 x 500 mg OTC, wie sie von unseren Patienten reaktionslos vertragen wurde, kann im Verlauf von 24 Stunden 2 mal je 15 - 30 Minuten mit baktericiden Konzentrationen gerechnet werden. Dabei liegt der nach 12 Stunden 10 Minuten ermittelte Wert durch einen - wenn auch geringen - kumulativen Effekt noch um 2 - 3 y/ml höher als der 10-Minuten-Wert.
- 3.) Bei einer Dosierung von 2000 mg OTC in inf. und einer Einlaufzeit von 3 Stunden wurden schon nach einer Stunde baktericide Serumkonzentrationen gefunden, (errechneter Mittelwert: 33,4 y/ml.) In den folgenden 2 Stunden steigen die Serumkonzentrationen dann noch an, und erreichen nach 3 Stunden ein Maximum von 80 y/ml. Mit baktericiden Konzentrationen ist bei dieser Dosierung noch nach 12 Stunden zu rechnen, (errechneter Mittelwert: 24,9 y/ml.) Bei dieser extrem hohen Dosierung muß jedoch eine strenge Indikationsstellung, sowie sicherer Ausschluß etwa bestehender Organschäden gefordert werden, da schon bei geringgradiger Niereninsuffizienz mit schweren Komplikationen zu rechnen ist. Nach Angaben amerikanischer Autoren (FINLAND et al.) wurden Infusionen von 0,5-1gr Tetracyclin, die in einzelnen, oder im Abstand von 12-24 Stunden wiederholten Dosen gegeben wurden, reaktionslos vertragen, jedoch wurde eine Gesamtdosis von 3 gr nicht überschritten.
- 4.) Aus dem Vergleich der von uns ermittelten Serumkonzentrationen mit den von anderen Autoren nach einmaliger intravenöser Gabe von 250 mg OTC gefundenen Spitzenkonzentrationen von 5-10 y/ml, müssen diese Werte, bezogen auf die von uns ermittelten minimalen Hemmkonzentrationen, als zu niedrig angesehen werden. Für den therapeutischen Erfolg bei der niedrigen Dosis von 250 mg OTC mag von Bedeutung sein, daß resistente Keime mit sehr hoher minimaler Hemmkonzentration nach STEHR (36) "der Baktericidie des Serums, das heißt der Phagocytose, leichter unterliegen; so daß aus der Antibiotica-Resistenz eines Keimes keine unmittelbare Folgerung bezüglich seiner epidemiologischen Gefährlichkeit gezogen werden kann." Zudem zeigt sich nach Angaben des gleichen Autors eine Steigerung der Phagocytose unter dem Einfluß von Tetracyclin.

Aus den Ergebnissen unserer Untersuchungen ist also zu erkennen, daß durch die Erlangung baktericider Serumkonzentrationen nach höheren Dosierungen eine Erweiterung des therapeutischen Effekts von Oxytetracyclin zu erreichen ist.

Um ein möglichst umfassendes Bild der klinischen Wirksamkeit zu gewinnen wurden sämtliche Krankengeschichten aller in den letzten 8 Monaten an unserer Klinik mit Terravenös behandelten Patienten ausgewertet und die Ergebnisse zusammengestellt über die im folgenden III. Teil berichtet wird.

Klinische Erfahrungen mit Terravenös

Seit nunmehr 6 Jahren werden an unserer Klinik im Rahmen der Antibiotica-Schaukeltherapie (MAURER (18)) gewisse Antibioticagruppen ausgeschaltet und je nach Resistenzlage ein bestimmtes Penicillin, ein Breitbandantibioticum und natürlich alle Notfall-Antibiotica (die wegen möglicher toxischer Nebenwirkungen nicht routinemäßig verwendet werden) sowie Präparate aus der Reihe der neueren halbsynthetischen, zum Teil Penicillinaseunempfindlichen Penicilline, verwandt.

In diesem Jahr wurden bisher 108 Patienten mit Terravenös behandelt. Die Diagnosen dieser Patienten sind in folgender Tabelle zusammengestellt.

Cholecystitis mit Cholecystektomie	14
Cholecystitis ohne Cholecystektomie	10
2/3 Magen-Resektionen	3
Magenperforation	1
Darmresektionen	5
Pankreasoperation wegen Carcinom	1
Ileus	2
Große Thoraxverletzungen	1
Strumektomie mit Strumitis	2
Große Knochenoperationen	4
Perf. Appendicitis mit Peritonitis	12
Subphrenischer Abszeß	1
Pyosalpinx	1
Beidseitige Adnexitiden	2
Ileitis terminalis	1
Phlegmonöse Appendicitis mit örtlicher Durchwanderungsperitonitis	6
Pyelitis	1

Colitis	2
Extremitätenamputation	1
Große Verletzungen mit starker Verschmutzung der Wunde	13
Phlegmonöse Appendicitis ohne Peritonitis	17
Akute Appendicitis	8
	108 Fälle

Tab. 12: Diagnosen-Übersicht der mit Terravenös behandelten Patienten.

Um einen zusammenfassenden Überblick über den Effekt von Terravenös geben zu können, wurden die Krankengeschichten nach folgender Wertigkeit ausgewertet:

- +++ = Überraschend guter Effekt, schnelle Entfieberung und besonders günstiger Verlauf.
 ++ = Guter Effekt, normaler Verlauf ohne Komplikationen.
 + = Verzögerter Verlauf, späte Entfieberung.
 Ø = Kein Erfolg.

Danach sind 88 mit 1 mal 250 mg Terraven. /die behandelten Patienten wie folgt einzuteilen:

5 Patienten	+++
63 Patienten	++
8 Patienten	+
<u>12 Patienten</u>	Ø
88	

Der Erfolg bei 20 mit 1 mal 500 mg Terravenös/die behandelten Patienten war folgendermaßen zu beurteilen:

6 Patienten	+++
10 Patienten	++
3 Patienten	+
<u>1 Patient</u>	Ø
20	

Es waren also bei der Gruppe der mit 250 mg behandelten Patienten von 88 Fällen 12 Versager = 13,6 %, bei der Gruppe der 20 mit 500 mg behandelten Patienten 1 Versager = 5 %. Insgesamt fanden wir unter 108 Patienten 13 Versager = 12 %

Ein guter, jedoch verzögerter Effekt wurde in der 1. Gruppe bei 8 von 88 = 9,1%; in der 2. Gruppe bei 3 von 20 = 15%; insgesamt bei 11 von 108 Patienten = 10,2% festgestellt.

Ein sehr guter Effekt wurde in der Gruppe 1 bei 63 von 88 Patienten = 71,6%, in der Gruppe 2 bei 10 von 20 Patienten = 50%, insgesamt bei 73 von 108 Patienten = 67,6% verzeichnet.

Ein überraschend guter Effekt mit raschem Abklingen akut entzündlicher Krankheitsbilder und sehr gutem Heilungsverlauf bei schweren, bestehenden Infektionen wurde in der Gruppe 1 bei 5 von 88 Patienten = 5,7% und in der Gruppe 2 bei 6 von 20 Patienten = 30 %, insgesamt also bei 11 von 108 Patienten = 10,2% erzielt.

Tabelle 12 stellt die verschiedenen Erfolgsqualitäten beider Gruppen in Anzahl der Fälle und prozentueller Auswertung einander gegenüber.

Effekt	Anzahl der Fälle			Prozent		
	250	500	insges.	250	500	insges.
+++	5	6	11	5,7	30	10,2
++	63	10	73	71,6	50	67,6
+	8	3	11	9,1	15	10,2
Ø	12	1	13	13,6	5	12,0
	88	20	108	100,0	100	100,0

Tab. 12: Übersicht über den Behandlungserfolg von 108 Patienten in Fallzahl und Prozent.

Aus dieser Gegenüberstellung ist ersichtlich, daß die Behandlungserfolge der mit 500 mg/die behandelten Patienten besser sind. Diese Tatsache findet sich durch die höheren Serumspiegel und die mit dieser Dosierung erreichbare Teilbaktericidie, wie sie in Teil II der vorliegenden Arbeit dargelegt ist, bestätigt.

Kasuistik

Zunächst soll auf die Krankengeschichten der insgesamt 12 Versager eingegangen werden. Im einzelnen handelt es sich um folgende tabellarisch aufgeführte Diagnosen, Keime und Komplikationen:

Fall Nr.	Diagnose:	Komplikationen:	Resistenztest:
(15) J. F.	Appendicitis perf. + Diff. Peritonitis.	Exitus 12. post. op. Tag.	Wundabstrich: Staph. aureus + Coli; Tc resistent.
(25) Am. L.	Retrocoecaler Abs- zeß.	Nach 5 Tagen Terra- venös keine Entfiebe- rung, nach Umsetzen auf Chloramphenicol Entfieberung am 10. Tag.	Wundabstrich: Bact. Proteus, Tc resistent.
(36) E. G.	Akute Chole- cystitis.	Nach 5 Tagen noch keine Entfieberung.	
(42) E. M.	Cholecystitis	Nach 5 Tagen noch keine Entfieberung, auf Chloramphenicol umgesetzt, am 10. Tag fieberfrei.	
(50) I. H.	Magenperfo- ration	Post. op ständig sub- febrile Temperaturen, Serombildung.	Staph. pyog. aureus + vergr. Strept.; Tc empfindlich.
(46) C. L.	Platzwunde über bd. Pa- tellae, mit Bur- sabeteiligung.	Nach 5 Tagen Terra- venös Temperaturan- stieg, auf Ampicillin umgesetzt, am 6. Tag fieberfrei,	
(59) F. L.	Cholecystitis.	Nach 9 Tagen Terra- venös keine Entfiebe- rung.	
(60) A. R.	Pyelitis.	Nach 3 Tagen Terra- venös kein Temperatur- abfall. Auf Chloram- phenicol umgesetzt, am 4. Tag fieberfrei.	

(77) J. Z.	Perforiertes Magencar- cinom.	Exitus am 12. post. op Tag wegen diff. Peritonitis.	
(84) H. H.	Fersenbei- osteomyelitis	nach 6 Tg. Terrave- nös keine Besserung.	Staph. pyog. aur. und Coli; resistent.
(97) E. F.	App.phlegmon.	Sekundäre Wundhäg.	empfindl. Coli und Staph. py. au.
(99) G. B.	Subphren. Abs- zeß, Pleuraem- pyem.	nach 14 Tagen Pleuritis	Sputum; Coli empf. Enterokokk res.

Aus dieser Aufstellung ist ersichtlich, daß das Versagen bei 3 Patienten (Fall 25, 84 und 99) auf resistente Keime zurückzuführen ist; bei Fall 15 und 77 war die diffuse Peritonitis bereits soweit fortgeschritten, daß die Todesursache sicher in keinen Zusammenhang mit der Wirksamkeit des Antibioticums gebracht werden kann. Bei Fall 97 und 50 ist in Anbetracht der Empfindlichkeit der gefundenen Keime und der trotzdem aufgetretenen Wundheilungsstörung an eine sekundäre Infektion oder zu geringe Dosierung des Antibioticums zu denken. Dagegen sind die Fälle 36, 42, 46, 59 und 60 auf ein Nichtansprechen der Therapie zurückzuführen, was durch das erfolgreiche Umsetzen auf ein anderes Antibioticum, in unsrem Falle Chloramphenicol, hinreichend bewiesen ist.

Diesen erfolglos behandelten Patienten stehen eklatante Erfolgsfälle gegenüber; beispielsweise allein 4 Patienten mit perforierten Appendices und Peritonitis (Fall 20, 31, 37 und 61), bei denen unter der Therapie mit OTC der Heilverlauf glatt war und die Wundheilung primär erfolgte, (darunter eine 60jährige Patientin mit Diabetes mellitus, eine perforierte Pyosalpinx und ein perityphlitischer Abszeß mit Peritonitis, die ebenfalls nach komplikationslosem postoperativen Verlauf primäre Wundheilung zeigten).

In nachfolgender Tabelle sei ein kurzer Überblick über die 11 Fälle, bei denen unter Terravenös ein überraschend guter Erfolg beobachtet wurde, gegeben.

Fall Nr.	Diagnose; Verlauf:	Resistenztest:	Dosis/die:
(20) B. I.	Perforierte Appendicitis, diffuse Peritonitis, 4. Tag fieberfrei, glatte Wundheilung.	Anaerobe Streptokokken, empf.	250 mg

(31) J. G.	App. perforata, diff. Peritonitis, 8. Tag fieberfrei, glatte Wundheilung.	Coli empfindl.	250 mg
(32) E. B.	App. perforata, diff. Peritonitis, Diabetes mell., 9. Tag fieberfrei, glatte Wundheilung	Coli: Empfindlich Enterokokken: empfindlich	250 mg
(41) W. S.	Perityphlitischer Abszeß, 6. Tag fieberfrei, glatte Wundheilung.	Coli: Empfindlich.	250 mg
(47) E. S.	Akute Cholecystitis, 2. Tag fieberfrei.		500 mg
(58) A. P.	Perforierte Pyosalpinx, Peritonitis, 3. Tag fieberfrei, glatte Wundheilung.		250 mg
(61) K. M.	Appendicitis perfor. Peritonitis, glatter Verlauf, Wunde pp verheilt.		500 mg
(83) E. N.	Sigmaresektion wegen Ca nach Ileus, Coecumfistel. Wunde pp verheilt, glatter Verlauf.		250 mg
(109) P. G.	Phlegmone li Unterschenkel; 2. Tag nach Aufnahme Incision, Entfieberung, glatter Verlauf.	Staph. pyog. aureus, empfindlich.	500 mg
(113) S. M.	Cholecystitis gangränosa, 3. Tag Abklingen des akuten Bildes, 8. Tag nach Aufnahme Cholecystektomie, glatter postoperativer Verlauf.		250 mg
(115) M. S.	Cholecystitis gangränosa 3. Tag beschwerdefr., 14. Tag nach Aufn. Op: glatter post. op. Verlauf.		500 mg

Auch aus dieser Zusammenstellung ist ersichtlich, daß ein besonders guter Erfolg von der höheren Dosierung, hier 500 mg/die, zu erwarten ist.

Zusammenfassung der klinischen Ergebnisse:

Die Durchsicht der Krankengeschichten der 108 an unserer Klinik mit Terravenös behandelten Patienten ergibt eine Erfolgsquote von 88 %; in 12 % der Fälle konnte keine Besserung des klinischen Bildes beobachtet werden. Von den Fällen, bei denen ein therapeutischer Erfolg ausblieb, waren über die Hälfte auf resistente Keime, Unterdosierung bzw. sekundäre Infektion zurückzuführen.

Diese klinischen Ergebnisse bestätigen die im serologischen Teil der vorliegenden Arbeit erhobenen Forderungen nach höherer Dosierung der Antibiotica. Durch die Möglichkeit der sofortigen hochdosierten i. v. -Applikation und der damit sehr rasch erreichbaren hohen Serumkonzentrationen, die im baktericiden Bereich liegen, empfiehlt sich das Terramycin in der hier geprüften Handelsform sowohl in der im Teil II dieser Mitteilung geforderten Dosierung als Sofort-Antibioticum als auch für die breite Anwendung in der Chirurgie, solange die bakteriologisch getestete Resistenzlage der vorgefundenen Keime nicht a priori die Anwendung dieses Antibioticums verbietet.

Zusammenfassung

Vorliegende Arbeit beabsichtigt, Oxytetracyclin (OTC) auf seine bakteriologische und klinische Wirksamkeit kritisch zu prüfen. Es wird zunächst eingehend über die Wirkungsweise und die Nebenerscheinungen der Tetracycline anhand von Literaturangaben berichtet. Sodann werden die Mitteilungen anderer Autoren über die Resistenzlage zahlreicher Bakteriengruppen gegenüber Tetracyclin übersichtlich zusammengefaßt. Den eigenen Untersuchungen wird die Resistenzsituation verschiedener Bakteriengruppen anhand von Antibioogrammen, die vom Autor aus dem Material des bakteriologischen Instituts unseres Hauses zusammengestellt wurden, zugrundegelegt.

Aus der Bestimmung der minimalen Hemmkonzentrationen von 41, meist primär resistenten Stämmen verschiedener Keimarten erhielten wir Aufschluß über die Höhe der zur Hemmung dieser Stämme erforderlichen Serumkonzentrationen von OTC.

In dem folgenden Teil wird über die eigenen Ergebnisse der Bestimmung von Serumkonzentrationen nach unterschiedlich hoher Dosierung von OTC berichtet. Diese Untersuchungen beziehen sich auf die intravenöse Applikation und werden mit den Ergebnissen anderer Autoren verglichen.

Im dritten, dem klinischen Teil der Arbeit folgt ein Bericht über die Behandlungsergebnisse bei insgesamt 108 Patienten. Diese Ergebnisse werden qualitativ übersichtlich zusammengestellt, diskutiert und mit einer Kasuistik ergänzt.

Die Schlußfolgerung vereint die Ergebnisse aus dem bakteriologischen Teil, die Ergebnisse der Serumkonzentrationsbestimmungen und die Aussagen des klinischen Teils.

LITERATURVERZEICHNIS

- 1) Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft
"Zur Anwendung von Tetracyklinen", Deutsches
Arztebl. Nr. 31/32, 1713, 1964.
- 2) BAMBERG, H.: Die Medizin. Welt, Nr. 14, S. 727, 1960
- 3) BLAUROCK, G. u. ADAN- Deutsches Gesundheitswesen, S. 15, 1960
CZYK, G.:
- 4) BÖHM, C.: Antibiotica und Chemotherapie, Vol. 5, S.
300, 1958
- 5) BÜCHLI, J./PERLIA, X.: Antibiotica und Chemotherapie, Vol. 5, Seite
1, 1958
- 6) BÜNGER, P./THIES, G. die Medizinische, Nr. 35, S.1317, 1958
DEMUTH, H.:
- 7) DIMMLING, Th./GER- Münch.Med.Wschrft. 17, 676 (1958)
LACH, J./SIMON, D.:
- 8) ENGLISH, Arthur R./S. Y. P Antibiotics anual, S. 70, 1953/54
AN/ McBRIDE et al.:
- 9) EUFINGER, H.: aus: "klinische Chirurgie f.d.Praxis" G. Thieme-
Verlauf, Seite 45, 1961
- 10) FINLAND, M./ELMER, M. "Clinical an Laboratory observations of a new
et al.: antibiotic, J.A.M.A. Vol. 154, No. 7, S.561,
1954
- 11) FINLAY, A.C.et al.: Science 11: 85 (1950)
- 12) HEIM W./ZUSCHNEID, K.: Antibiotica und Chemotherapie, Vol. 3, S.18,
1956
- 13) HEILMEYER, W.: "Antibioticafibel" G. Thieme-Verlag, 1954
- 14) HUPE, E.: Medizinische Klinik, 56. Jahrg. Nr. 34 S. 1456
(1961)
- 15) KNOTHE, H.: Antibiotica et Chemotherapia, Vol. 11, S.97
(1963)
- 16) KNOTHE, H./MAHLER, J.: Deutsche Med. Wochenschrift, Nr. 84, S.1686
(1959)

- 17) KRÜCKENMEYER, K.: Münchner Med. Wochenschrift, Nr. 39, S. 1722 (1964)
- 18) MAURER, G.: Langenbecks Archiv u. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Band 304 (1963)
- 20) MEYER-ROHN, J./SCHIR- Med. Klinik 54, 1570 (1959)
REN, C.:
- 21) MÖSSNER, G./WELLER, S. Therapiewoche 14, S. 381, 1964
MAUERER H.:
- 22) MOSONYI, L.: Antibiotica und Chemotherapie Vol. 5, S. 230, 1958
- 23) NAUMANN, P.: Antibiotica und Chemotherapie Vol. 10, S. 1, 1962
- 24) NEUMANN, H./VIE- Arzneimittelforschung 9 S. 711, 1959
MANN, P.:
- 25) NOYES, H./NAGLE, S. Antibiotica und Chemotherapie Vol. 6, S. 450, 1956
et al.:
- 26) PETER, H.: Med. Welt, Serie 1100, 1960
- 27) RITZERFELD, W.: Klinische Wochenschrift, Nr. 38, S. 698, 1960
- 28) RITZERFELD, W./HERR- Archiv f. Hygiene, S. 362, 1961
MANN, H.:
- 29) ROEMER, H.: Antibiotica und Chemotherapie, Vol. 8, S. 276, 1960
- 30) ROLLE, J.: Die Med. Welt, Nr. 19, S. 1107, 1962
- 31) SCHMID, S. TARDLER, G. Deutsches Gesundheitswesen, S. 963, 1960
BERDAN, W.:
- 32) SPIEGEL, A.M.: Antibiotica et Chemotherapie, Vol. 7 S. 356, 1960
- 33) SCHMID, J./SPITZ- Archiv f. Hygiene, Nr. 146 S. 74, 1962/63
BÄRT, H.:
- 34) SPITZY, K.H.: Antibiotica und Chemotherapie, Vol. 10, S. 206, 1962

- 35) STEHR, K.: "Über den Einfluß verschiedener Antibiotica a.d. Phagozytosen-Aktivität d. Leukozyten" z.Zt. im Druck.
- 36) STEHR, K.: Archiv f. Kinderheilkunde, Heft 49, (1963)
- 37) STRAUCH, D./
KOCH, E.: Münchn.Med.Wochenschrift. 17, S. 668 (1958)
- 38) WEGMANN, T./BU-
CHER, R.: Schweizer Med. Wochenschrift Nr. 94, S. 412, 1964
- 39) WAISBREN und STRE-
LITZER: Arch.Int.Med.Nr. 99, S. 744 (1957)
- 40) WEINGÄRTNER, L.: Antibiot. u. Chemoth.: Vol 8, : 284 (1960)
- 41) KLEIN, P.: Bakteriologische Grundlagen der chemotherapeutischen Laboratoriumspraxis. Springer Verlag Berlin 1957
- 42) FLOREY, H.W.: Antibiotics I-IV, Oxf.Uni.Press, London, N.Y., Toronto (1949, 1957, 1960)
- 43) HOBBY, G./LE-
NERT, T.F./PIKULA,
D./KISELUK M./HUD-
DERS, M.E.: Ann.N.Y.Acad.Sci. 53, S. 266 (1950)
- 44) KUNIN, C.M./DORN- J. Clin. Invest. 38 S. 1950, 1959
BUSCH, A.C./FIN-
LAND, M.:
- 45) P'AN, S.J./SCADU- Ann. N.Y. Acad. Sci. 53, S. 238, 1950
TO, L./CULLEN, M.:
- 46) WELCH, H.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 53, S. 253, 1950
- 47) DIMMLING, Th.: Pers. Mitteilung.

LEBENS LAUF

6. 9. 1938 als erstes Kind des Filmproduzenten Dr. rer. pol. Werner Kruse und seiner Ehefrau Lore Kruse, geb. Aldenhoff, in Berlin geboren.
- 1944-1948 Besuch der Johanna-Gerdes-Volksschule in Berlin.
- 1948-1950 Besuch des Realgymnasiums Königin-Luise-Stiftung in Berlin.
- 1950-1954 Besuch des Ernst-Moritz-Arndt-Gymnasiums in Berlin
- 1954-1955 Aufenthalt in London mit Besuch einer dortigen privaten höheren Schule.
- 1955-1957 Besuch des Ernst-Moritz-Arndt-Gymnasiums mit Ablegen der Reifeprüfung.
- 1957-1963 Medizinstudium an der Ludwigs-Maximilian-Universität in München.
12. 8. 1963 Ablegen der Ärztlichen Prüfung.
27. 9. 1963 Eheschließung mit Dr. med. Hannsjürgen Wallner.
1. 12. 1963-31. 7. 64 Medizinalassistentin an der Chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses München, rechts der Isar.
- Seit 1. 11. 1964 Medizinalassistentin an der II. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses am Biederstein, München.

